

# AMIDES OF ACIDS, METHOD FOR THEIR PREPARING AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION BASED ON THEREOF

Publication number: RU2208608

Publication date: 2003-07-20

Inventor: JAMADA AKIRA (JP); AOKI SATOSI (JP)

Applicant: FUDZISAVA FARMAS JUTIKAL KO LT (JP)

Classification:

- International:

C07D295/20; A61K31/16; A61K31/18; A61K31/4409;  
A61K31/445; A61K31/4468; A61K31/4545;  
A61K31/455; A61K31/495; A61K31/496; A61P7/12;  
A61P13/00; A61P21/04; A61P25/14; A61P25/16;  
A61P25/18; A61P25/22; A61P25/24; A61P25/28;  
A61P25/34; A61P25/36; A61P43/00; C07D211/58;  
C07D211/96; C07D213/75; C07D213/81; C07D241/04;  
C07D295/26; C07D401/12; A61K31/16; A61K31/18;  
A61K31/4409; A61K31/445; A61K31/4468;  
A61K31/4523; A61K31/455; A61K31/495; A61K31/496;  
A61P7/00; A61P13/00; A61P21/00; A61P25/00;  
A61P43/00; C07D211/00; C07D213/00; C07D241/00;  
C07D295/00; C07D401/00; (IPC1-7): C07D211/58;  
A61K31/445; A61K31/4545; A61P25/28; C07D401/12;  
C07D211/58; C07D213/81; C07D401/12

- European:

C07D211/58; C07D213/75D3; C07D295/20D10;  
C07D295/22C2; C07D401/12

Application number: RU20010122727 20000106

Priority number(s): AU1999PP08180 19990114

Also published as:



WO0042011 (A1)

EP1140836 (A1)

US6710043 (B1)

ZA200104713 (A)

JP2004002414 (A)

more >>

Report a data error here

## Abstract of RU2208608

FIELD: organic chemistry, chemical technology, pharmacy. SUBSTANCE: invention relates to novel amides of acids of the formula (I): where R1 means C1-C6-alkanoyl, C1-C6-alkoxycarbonyl, benzoyl, benzoyl substituted with halogen-(C1-C6)-alkoxy-group, C1-C6-alkylsulfonyl, phenylsulfonyl, phenylsulfinyl substituted with halogen atom or cyclo-(C3-C6)-alkylcarbonyl; R2- means phenyl, phenyloxy- or phenylamino-group where each phenyl can be substituted with halogen atom, pyridyl or pyridylamino-group; A represents a simple bond; E means ethylene; X represents CH; Y means NR5 where R5 is hydrogen atom; Q represents C(O) or -SO2-; R3 and R4 taken in common form ethylene, or their pharmaceutically acceptable salts. Compounds of the formula (I) can be used for treatment and/or prophylaxis of the central nervous system diseases, such as amnesia, schizophrenia or feeble-mindedness. EFFECT: improved preparing method, valuable medicinal properties of compounds. 8 cl, 1 tbl

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide



(19) **RU** <sup>(11)</sup> **2 208 608** <sup>(13)</sup> **C2**  
 (51) МПК<sup>7</sup> **C 07 D 211/58, 401/12, A 61 K 31/445, 31/4545, A 61 P 25/28//C 07 D 401/12, 211:58, 213:81)**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО  
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

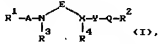
(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(21), (22) Заявка: 2001122727/04, 06.01.2000  
 (24) Дата начала действия патента: 06.01.2000  
 (30) Приоритет: 14.01.1999 AU PP 8180  
 (46) Дата публикации: 20.07.2003  
 (56) Ссылки: EP 0308337 A2, 22.03.1989. EP 0229493 A2, 18.01.1989. EP 0625507 A2, 23.11.1994. RU 2024507 C1, 15.12.1994.  
 (85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу: 14.08.2001  
 (86) Заявка РСТ: JP 00/00017 (06.01.2000)  
 (87) Публикация РСТ: WO 00/42011 (20.07.2000)  
 (98) Адрес для переписки: 129010, Москва, ул. Б. Славская, 25, стр. 3, ООО "Юридическая фирма Городиский и Партнеры", пат. пов. Н.Г. Лебедевой, рег. № 112

(71) Заявитель:  
ФУДЗИСАВА ФАРМАСЬЮТИКАЛ КО., ЛТД. (JP)  
 (72) Изобретатель: ЯМАДА Акира (JP),  
АОКИ Сатоси (JP)  
 (73) Патентообладатель:  
ФУДЗИСАВА ФАРМАСЬЮТИКАЛ КО., ЛТД. (JP)  
 (74) Патентный поверенный:  
Лебедева Наталья Георгиевна

(54) АМИДЫ КИСЛОТ, СПОСОБ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ НА ИХ ОСНОВЕ

(57) Изобретение относится к новым амидам кислот формулы I



где R<sup>1</sup> - C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алканойл, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкоксикарбонил, бензоил, бензоил, замещенный галоген (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкилсульфонил, фенилсульфонил, фенилсульфонил, замещенный галогеном, или цикло (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) алкилкарбонил, R<sup>2</sup> -

фенил, фенилокси или фениламино, где каждый фенил может быть замещен галогеном; пиридил или пиридиламино, A представляет одинарную связь, E - этилен, X представляет CH, Y-NR<sup>5</sup>, где R<sup>5</sup> - водород, Q представляет -C(O)- или -SO<sub>2</sub>-, R<sup>3</sup> и R<sup>4</sup>, вместе взятые, образуют этилен, или их фармацевтически приемлемым солям. Соединения формулы I могут быть использованы для лечения и/или профилактики заболеваний центральной нервной системы, таких как амнезия, шизофрения или слабоумие. 3 с. и 5 з.п.ф.л., 1 табл.



RUSSIAN AGENCY  
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(19) **RU** <sup>(11)</sup> **2 208 608** <sup>(13)</sup> **C2**

(51) Int. Cl.<sup>7</sup> **C 07 D 211/58, 401/12, A 61 K  
31/445, 31/4545, A 61 P 25/28//C  
07 D 401/12, 211:58, 213:81)**

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: 2001122727/04, 06.01.2000

(24) Effective date for property rights: 06.01.2000

(30) Priority: 14.01.1999 AU PP 8180

(46) Date of publication: 20.07.2003

(85) Commencement of national phase: 14.08.2001

(86) PCT application:  
JP 00/00017 (06.01.2000)

(87) PCT publication:  
WO 00/42011 (20.07.2000)

(98) Mail address:  
129010, Moskva, ul.B.Spasskaja, 25, str.3,  
OOO "Juridicheskaja firma Gorodisskij i  
Partnery", pat.pov. N.G.Lebedevoj, reg.No 112

(71) Applicant:  
FUDZISAVA FARMAS'JUTIKAL KO., LTD. (JP)

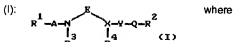
(72) Inventor: JaMADA Akira (JP),  
AOKI Satoshi (JP)

(73) Proprietor:  
FUDZISAVA FARMAS'JUTIKAL KO., LTD. (JP)

(74) Representative:  
Lebedeva Natal'ja Georgievna

(54) AMIDES OF ACIDS, METHOD FOR THEIR PREPARING AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION BASED ON THEREOF

(57) Abstract:  
FIELD: organic chemistry, chemical technology, pharmacy. SUBSTANCE: invention relates to novel amides of acids of the formula



$R^1$  means  $C_1-C_6$ -alkanoyl,  
 $C_1-C_6$ -alkoxycarbonyl, benzoyl, benzoyl  
substituted with  
halogen-( $C_1-C_6$ )-alkoxy-group,  
 $C_1-C_6$ -alkylsulfonyl, phenylsulfonyl,

phenylsulfinyl substituted with halogen atom or cyclo-( $C_3-C_6$ )-alkylcarbonyl;  $R^2$  means phenyl, phenyloxy- or phenylamino-group where each phenyl can be substituted with halogen atom, pyridyl or pyridylamino-group; A represents a simple bond; E means ethylene; X represents CH; Y means  $NR^5$  where  $R^5$  is hydrogen atom; Q represents C(O) or  $-SO_2$ ;  $R^3$  and  $R^4$  taken in common form ethylene, or their pharmaceutically acceptable salts. Compounds of the formula (I) can be used for treatment and/or prophylaxis of the central nervous system diseases, such as amnesia, schizophrenia or feeble-mindedness. EFFECT: improved preparing method, valuable medicinal properties of compounds: 8 cl, 1 tbl

RU 2 208 608 C2

RU 2 208 608 C2

# ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Настоящее изобретение относится к новым амидным соединениям и их фармацевтически приемлемым солям, которые могут использоваться в качестве лекарственного средства

## ПРЕДШЕСТВУЮЩИЙ УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Некоторые из аминопиперазиновых производных были описаны в качестве средств, используемых против амнезии или против слабоумия, например, в международной публикации PCT WO91/01979 и WO 98/35951.

## ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к новым амидным соединениям и их фармацевтически приемлемым солям.

Более конкретно, оно относится к новым амидным соединениям и их фармацевтически приемлемым солям, которые обладают холинергической активностью, к способам их получения, к содержащим их фармацевтическим композициям и к способу лечения и/или предупреждения расстройства центральной нервной системы у млекопитающих и, более конкретно, к способу лечения и/или предупреждения амнезии, слабоумия (например, старческого слабоумия, слабоумия Альцгеймера, слабоумия, связанного с различными заболеваниями, такого как церебральные сосудистые слабоумие, церебральное постравматическое слабоумие, слабоумие вследствие опухоли мозга, слабоумие вследствие хронической субдуральной гематомы, слабоумие вследствие гидроцефалии при нормальном давлении, постменингитное слабоумие, слабоумие типа болезни Паркинсона и т.д.) и т.п. Кроме того, ожидают, что целевое соединение окажется полезным в качестве терапевтических и/или просипидатических средств в случае шизофрении, депрессии, инсульта, травмы головы, никотиновой абстиненции, повреждения спинного мозга, бесплодия, полипарии, недержания мочи, мышечной дистрофии, расстройства, связанного с повышенной активностью, недостатка внимания, излишней сонливости в дневное время (нарколепсия), болезни Паркинсона или аутизма.

Одним из объектов настоящего изобретения являются новые и полезные амидные соединения и их фармацевтически приемлемые соли, обладающие холинергической активностью.

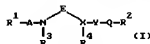
Следующим объектом настоящего изобретения являются способы получения указанных амидных соединений и их солей.

Еще одним объектом настоящего изобретения является фармацевтическая композиция, содержащая в качестве активного ингредиента указанные амидные соединения и их фармацевтически приемлемые соли.

Еще одним объектом настоящего изобретения является терапевтический способ лечения и/или предупреждения вышеуказанных заболеваний у млекопитающих с использованием указанных амидных соединений и их фармацевтически приемлемых солей.

Амидные соединения по настоящему изобретению являются новыми и могут быть

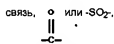
представлены следующей общей формулой [I]:



в которой R<sup>1</sup> представляет ацил,

R<sup>2</sup> представляет низший алкил, низший алкокси, низший алкиламино, низший алкилалкил, низший алкилалкокси, низший алкиламино, низший алкилалкил, низший алкилалкокси, низший алкиламино, цикло(низший)алкил, цикло(низший)алкил-окси, цикло(низший)алкиламино, арил, арилокси, ариламино, гетероциклическую группу, или амино, замещенную гетероциклической группой, каждый из которых может быть замещен подходящим(и) заместителем(ми); или ацил;

A представляет единую



E представляет низший алкилен, необязательно замещенный подходящим(и) заместителем(ми),

X является CH или N,

Y представляет единую связь, низший алкилен, или  $\begin{array}{c} \text{R}^3 \\ | \\ - \end{array}$  (где R<sup>3</sup> представляет

водород, низший алкил, замещенный низший алкил, N-защитную группу, арил, ацил или гетероциклическую группу);

Q представляет -CH<sub>2</sub>-,  $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ -\text{C}- \end{array}$ , -SO<sub>2</sub>-, или

-N=CH-, и

R<sup>3</sup> и R<sup>4</sup>, каждый, представляют водород или низший алкил, или, взятые вместе, образуют низший алкилен, необязательно конденсированный с циклическим углеводородом или гетероциклическим кольцом,

при условии, что, когда X является N,

тогда 1) Y представляет единую связь,

и

Q представляет собой -CH<sub>2</sub>-,  $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ -\text{C}- \end{array}$  или

-SO<sub>2</sub>-, или

2) Y является низшим алкиленом, и их фармацевтически приемлемыми солями.

Целевое соединение [I] или его соль можно получить способами, показанными на схемах реакции, приведенных в конце описания.

Выше и далее в настоящем описании подкрепление примеры различных определений, которые должны быть включены в рамки настоящего изобретения, подробно описаны ниже.

Термин "низший" означает группу, содержащую от 1 до 6 атомов углерода, если не указано иначе.

Низшая группа в термине "низший алкил", "низший алкилалкокси", "низший алкиламино", "низший алкил", "низший

RU 2 208 608 C2

2 208 608 C2

RU

алкинилокси" и "низший алкиниламино" означает группу, содержащую от 2 до 6 атомов углерода.

Низшая группа в терминах "цикло(низший)алкил", "цикло(низший)алкилокси" и "цикло(низший)алкиламино" означает группу, содержащую от 3 до 6 атомов углерода.

Подходящий "низший алкил" и низшая алкильная группа в терминах "замещенный низший алкил", "ар(низший)алкил", "галоген(низший)алкил", "низший алкиламино", "низший алкилсил", "низший алкилтио" и "низший алкилсульфонил" могут представлять собой линейный или разветвленный  $C_1-C_6$  алкил, такой как метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, трет-бутил, пентил, этилпропил, гексил или т.п., из которых предпочтителен метил.

Подходящий "низший алкинил" и низшая алкинильная часть в терминах "низший алкинилокси" и "низший алкиниламино" могут представлять собой линейный или разветвленный  $C_2-C_6$  алкинил, такой как этинил, пропенил, бутинил, пентенил, гексенил, изопропенил, бутаденил, пентаденил, гексаденил или т.п., из которых предпочтительным является этинил, пропенил или бутаденил.

Подходящий "низший алкинил" и низшая алкинильная группа в термине "низший алкинилокси" и "низший алкиниламино" могут представлять собой линейный или разветвленный  $C_2-C_6$  алкинил, такой, как этинил, пропаргил, бутинил или т.п., из которых предпочтительным является этинил.

Подходящий "цикло(низший)алкил" и цикло(низшая)алкильная группа в терминах "цикло(низший)алкилокси" и "цикло(низший)алкиламино" могут представлять собой цикло(C 3-6)алкил, такой как циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил, из которых предпочтителен циклопропил.

Подходящий "арил" или ар(группа в терминах "ар(низший)алкокси", "арилокси", "ариламино", "арисульфони", "арсил" и "ар(низший)алкил" может представлять собой фенил, нафтил, фенил, замещенный низшим алкилом [например, толил, ксилл, мезитил, куменил, ди(трет-бутил)фенил и т.д.] и т.п., из которых предпочтительным является фенил или толил.

Подходящий "ар(низший)алкил" может представлять собой бензил, фенетил, фенилпропил, бензидил, трил и т.п., из которых предпочтительным является бензил.

Подходящий "низший алкоксил" и низшая алкилоксная группа в термине "низший алкилендиокси" может представлять собой линейный или разветвленный  $C_1-C_6$  алкилен, такой как метилен, этилен, триметилен, пропилен, тетраметилен, пентаметилен, гексаметилен, этилтилен или т.п., из которых предпочтительным является метилен, этилен или триметилен.

Подходящий "низший алкокси" и низшая алкоксигруппа в терминах "ар(низший)алкокси" и "галоген(низший)алкокси" может представлять собой линейный или разветвленный  $C_1-C_6$  алкокси, такой как метокси, этокси, пропокси, изопропокси, метилпропокси,

бутокси, изобутокси, трет-бутокси, пентилокси, гексилокси или т.п., из которых предпочтительным является метокси или трет-бутокси.

Подходящий "ар(низший)алкокси" может представлять собой бензилокси, фенилтилокси, фенилпропокси, бензилдилокси, трилокси и т.п.

Подходящий "галоген" и галогеновая группа в термине "галоген(низший)алкил" может представлять собой фтор, хлор, бром и йод, из которых предпочтительным является фтор, хлор или йод.

Подходящий "галоген(низший)алкил" может представлять собой низший алкил, замещенный одним или несколькими атомами галогена, такой как хлорметил, дишлорметил, форметил, диформетил, триформетил, пентахлоратил или т.п., из которых предпочтительным является триформетил.

Подходящий "галоген(низший)алкокси" может представлять собой низший алкокси, замещенный одним или несколькими атомами галогена, такой как хлорметокси, дишлорметокси, диформетокси, триформетокси, пентахлоротокси или т.п., из которых предпочтительным является триформетокси.

Подходящий "низший алкиламино" может представлять собой моно- или ди(низший алкиламино), такой как метиламино, этиламино, пропиламино, изопропиламино, бутиламино, трет-бутиламино, гексиламино, изобутиламино, пентиламино, дипропиламино, диметиламино, диэтиламино, дипропиламино, дибутиламино, диизопропиламино, дипентиламино, диэксипиламино, N-метилэтиламино или т.п., из которых предпочтительным является диметиламино.

Подходящий "низший алкилсил" может представлять собой моно-, ди- или три(низший)алкилсил, такой как триметилсил, диметилсил, триэтилсил или т.п., из которых предпочтительным является триметилсил.

Подходящий "низший алкилендиокси" может представлять собой метилендиокси, этилендиокси и т.п., из которых предпочтительным является метилендиокси.

Подходящая "тетероциклическая группа" может представлять собой группу, содержащую, по меньшей мере, один гетероатом, выбранный из атомов азота, серы и кислорода, и может включать в себя насыщенную или ненасыщенную, моноциклическую или полициклическую тетероциклическую группу, и предпочтительно тетероциклическая группа может представлять собой N-содержащую тетероциклическую группу, такую как ненасыщенная 3-6-членная

гетеромоноциклическая группа, содержащая от 1 до 4 атомов азота, например пирролил, пирролидин, имидазол, пирозол, пиридин, пиримидин, пиразин, пиридазин, триазол [например, 4H-1,2,4-триазол, 1H-1,2,3-триазол, 2H-1,2,3-триазол и т.д.], тетразол [например, 1H-тетразол, 2H-тетразол и т.д.] и т.д.;

насыщенная 3-7-членная гетеромоноциклическая группа, содержащая от 1 до 4 атомов азота [например, пирролидин, имидазолидин, пиперидин, пиперазин, гомопиперазин и т.д.];

ненасыщенная конденсированная гетеромоноциклическая группа, содержащая от 1 до 5 атомов азота, например индолил, изиндолил, индолинил, бензимидазолил, хинолил, изохинолил, имидазопиридил, индазол, бензотриазол, тетразолапиридинил [например, тетразолапиридинил и т.д.], хиноксалинил и т.д.;

ненасыщенная 3-6-членная гетеромоноциклическая группа, содержащая атом кислорода, например пиридил, фурил и т.д.;

насыщенная 3-6-членная гетеромоноциклическая группа, содержащая атом кислорода, например, 1Н-тетрагидропиридил, тетрагидрофуранил и т.д.;

ненасыщенная 3-6-членная гетеромоноциклическая группа, содержащая от 1 до 2 атомов серы, например тиенил и т.д.;

ненасыщенная 3-6-членная гетеромоноциклическая группа, содержащая от 1 до 2 атомов кислорода и от 1 до 3 атомов азота, например оксазолил, изоксазолил, оксадиазолил [например, 1,2,4-оксадиазолил, 1,3,4-оксадиазолил, 1,2,5-оксадиазолил и т.д.], оксазолинил [например, 2-оксазолинил и т.д.] и т.д.;

насыщенная 3-6-членная гетеромоноциклическая группа, содержащая от 1 до 2 атомов кислорода и от 1 до 3 атомов азота [например, морфолинил и т.д.];

ненасыщенная конденсированная гетеромоноциклическая группа, содержащая от 1 до 2 атомов кислорода и от 1 до 3 атомов азота [например, бензофуразолил, бензоксазолил, бензотриазолил и т.д.];

ненасыщенная 3-6-членная гетеромоноциклическая группа, содержащая от 1 до 2 атомов серы и от 1 до 3 атомов азота, например тиазолил, тиадиазолил [например, 1,2,4-тиадиазолил, 1,3,4-тиадиазолил, 1,2,5-тиадиазолил и т.д.] и т.д.;

насыщенная 3-6-членная гетеромоноциклическая группа, содержащая от 1 до 2 атомов серы и от 1 до 3 атомов азота [например, тиазолидинил и т.д.];

ненасыщенная конденсированная гетероциклическая группа, содержащая от 1 до 2 атомов серы и от 1 до 3 атомов азота [например, бензотриазолил, бензотиадиазолил и т.д.];

ненасыщенная конденсированная гетероциклическая группа, содержащая от 1 до 2 атомов кислорода [например, бензофуранил, бензодиксолил, хроманил и т.д.] и т.п.

Указанная "гетероциклическая группа" может быть замещена низшим алкилом, примеры которого приведены выше, среди которых предпочтительным является тиенил, пиридил, метилпиридил, хинолил, индолил, хиноксалинил, бензофуранил, или тетраметилхроманил, а более предпочтительной является пиридил.

Подходящий "ацил" может представлять собой карбоксигруппу, этерифицированную карбоксигруппу; карбамоил, замещенный низшим алкилом, арилом, ар(низшим)алкилом, арилсульфонил, низшим алкилсульфонил или гетероциклической группой; замещенный или

незамещенный арилсульфонил; низший алкилсульфонил; цикло(низший)алкилкарбонил; низший алканонил; замещенный или незамещенный ароил; гетероциклокарбонил и т.п.

Этерифицированная карбоксигруппа может представлять собой замещенный или незамещенный низший алкоксикарбонил [например, метоксикарбонил, этоксикарбонил, пропoxикарбонил, бутоксикарбонил, трет-бутоксикарбонил, гексилсикарбонил, 2-фторэтоксикарбонил, и т.д.];

2,2,2-трихлорэтоксикарбонил и т.д.], замещенный или незамещенный арилсикарбонил [например, феноксикарбонил, 4-нитрофеноксикарбонил, 2-нафтилсикарбонил и т.д.], замещенный или незамещенный ар(низший)алкоксикарбонил [например, бензилсикарбонил, фенетилсикарбонил, бензилдилоксикарбонил, 4-нитробензилсикарбонил и т.д.] и т.п., из

которых предпочтительным является незамещенный низший алкоксикарбонил, а более предпочтительным является метоксикарбонил или трет-бутоксикарбонил. Карбамоил, замещенный низшим алкилом, может представлять собой метилкарбамоил, этилкарбамоил, пропилкарбамоил, диметилкарбамоил, диэтилкарбамоил, N-метил-N-этилкарбамоил и т.п.

Карбамоил, замещенный арилом, может представлять собой фенилкарбамоил, нафтилкарбамоил, фенилкарбамоил, замещенный низшим алкилом [например, толилкарбамоил, ксилтилкарбамоил и т.д.] и т.п.

Карбамоил, замещенный ар(низшим) алкилом, может представлять собой бензилкарбамоил, фенетилкарбамоил, фенилпропилкарбамоил и т.п., из которых предпочтительным является бензилкарбамоил.

Карбамоил, замещенный арилсульфонил, может представлять собой фенилсульфонилкарбамоил, толилсульфонилкарбамоил и т.п.

Карбамоил, замещенный низшим алкилсульфонил, может представлять собой метилсульфонилкарбамоил, этилсульфонилкарбамоил и т.п.

Карбамоил, замещенный гетероциклической группой, может представлять собой карбамоил, замещенный указанной выше гетероциклической группой.

Низший алканонил может представлять собой формил, ацетил, пропionил, бутирил, изобутирил, валерил, изовалерил, пивалоил, гексанонил и т.п., из которых предпочтительным является ацетил или пивалоил.

Замещенный или незамещенный ароил может представлять собой бензоил, нафтоил, толуонил, ди(трет-бутил)бензоил, галоген(низший)алкоксибензоил [например, трифторметоксибензоил и т.д.] и т.п., из которых предпочтительным является бензоил или трифторметоксибензоил.

Замещенный или незамещенный арилсульфонил может представлять собой фенилсульфонил, толилсульфонил, галогенфенилсульфонил [например, фторфенилсульфонил и т.п.] и т.п., из которых предпочтительным является фторфенилсульфонил.

RU 2208608 C2

Низший алкилсульфонил может представлять собой метилсульфонил, этилсульфонил и т.п., из которых предпочтительным является метилсульфонил.

Цикло(низший)алилкарбонил может представлять собой цикло (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) алилкарбонил, такой как циклопропилкарбонил, циклобутилкарбонил, циклоэтилкарбонил или циклогексилкарбонил, из которых предпочтительным является циклопропилкарбонил.

Гетероциклическая группа в термине "гетероциклокарбонил" может быть одной из указанных выше гетероциклических групп.

Подходящий "остаток кислоты" может представлять собой галоген [например, фтор, хлор, бром, йод], ареносульфонилокси [например, бензосульфонилокси, тозилсокси и т.д.], алканосульфонилокси [например, метилсокси, этаносульфонилокси и т.д.] и т.п., из которых предпочтительным является галоген.

Подходящая "N-защитная группа" может являться обычной N-защитной группой, такой как замещенный или незамещенный низший алканойл [например, формил, ацетил, пропionyл, трифторацетил и т.д.], низший алкоксикарбонил [например, трет-бутоксикарбонил, трет-амилсоксикарбонил и т.д.], замещенный или незамещенный арилалкоксикарбонил [например, бензалоксикарбонил, п-нитробензалоксикарбонил и т.д.], 9-флуоренилметоксикарбонил, замещенный или незамещенный ареносульфонилокси [например, бензосульфонилокси, тозил и т.д.], нитрофенилсульфонил, ариалкил [например, тригил, бензил и т.д.] и т.п., из которых предпочтительным является низший алкоксикарбонил, а более предпочтительным является трет-бутоксикарбонил.

Подходящий "циклический углеводород" может представлять собой насыщенный или ненасыщенный циклический углеводород, такой как циклопентан, циклогексан, бензол, нафталин, индан, инден или т.п.

Подходящий "замещенный низший алкил" может представлять собой низший алкил, замещенный галогеном, арилом, ацилом, низшим алкокси, алкокси и т.п., из которых предпочтительным является бензил.

Подходящее "гетероциклическое кольцо" может представлять собой кольцо, являющееся указанной выше гетероциклической группой, с присоединением водорода.

Предпочтительным "ацилом" для R<sup>1</sup> может быть низший алканойл; низший алкоксикарбонил, ариол, необязательно замещенный галоген(низшим)алкокси; арилсульфонил, необязательно замещенный галогеном; низший алкилсульфонил; или цикло(низший)алилкарбонил, из которых более предпочтительным является ацетил, пивалоил, метоксикарбонил, трет-бутоксикарбонил, бензоил, трифторметоксибензоил, фторфенилсульфонил, метилсульфонил или циклопропилкарбонил.

Предпочтительный "подходящий заместитель" в качестве заместителя низшего алкила, низшего алкокси, низшего алкиламино, низшего алкенила, низшего

алкенилокси, низшего алкениламино, низшего алкиноокси, низшего алкинилокси, низшего алкениламино, цикло(низшего)алилокси, цикло(низшего)алилокси,

цикло(низшего)алиламина, арила, арилокси, ариламино, гетероциклической группы или амина, замещенного гетероциклической группой, для R<sup>2</sup> может представлять собой галоген(низший)алкил, галоген(низший)алкокси, низший алкенил, низший алкинил, низший алкиламино, ациламино, ацил, низший алкилоксил, низший алкокси, арил, низший алкиленидиокси, ацилокси, гидрокси, нитро, амина, циано, галоген, арилокси, низший алкилтио и т.п.

Предпочтительный "арил, который может быть замещен подходящим(и) заместителем(ми)" для R<sup>2</sup>, может представлять собой арил, необязательно замещенный галогеном, из которых более предпочтительным является фторфенил.

Предпочтительный "ариламино, который может быть замещен подходящим(и) заместителем(ми)" для R<sup>2</sup>, может представлять собой ариламино, необязательно замещенный галогеном, из которых предпочтительным является фторфениламино или фторфениламино.

Предпочтительный "арилсокси, который может быть замещен подходящим(и) заместителем(ми)" для R<sup>2</sup>, может представлять собой арилсокси, необязательно замещенный галогеном, из которых предпочтительным является фторфенилокси.

Предпочтительным "низшим алкиленом" для Y может быть метил.

Предпочтительным "низшим алкилом" для R<sup>3</sup> в Y может быть метил.

Предпочтительной "N-защитной группой" для R<sup>5</sup> в Y может быть трет-бутоксикарбонил.

Предпочтительным "подходящим заместителем" в качестве заместителя низшего алкилена для E может быть оксо, низший алкил, гидрокси(низший)алкил или ацил, из которых более предпочтительным является оксо, диоксо, метил, диметил, гидроксиметил или бензилкарбамойл.

Предпочтительным "низшим алкиленом" для E может быть метил, этилен или триметил и более предпочтительным является этилен.

Предпочтительным "низшим алкилом" для R<sup>3</sup> и R<sup>4</sup> может быть метил.

Предпочтительным "низшим алкиленом, который образуют R<sup>3</sup> и R<sup>4</sup>, взятые вместе, может быть этилен или триметил.

Предпочтительный "циклический углеводород, с которым конденсирован низший алкилен", может представлять собой бензол.

Предпочтительным соединением [I] является соединение, содержащее низший алканойл, низший алкоксикарбонил, ариол, арил, замещенный галоген(низшим)алкокси, низший алкилсульфонил, арилсульфонил, арилсульфонил, замещенный галогеном, или цикло(низший)алилкарбонил в качестве R<sup>1</sup>.

арил, арилокси или ариламино, где каждый арил может быть замещен галогеном, пиримидил, или пиримидиламино в качестве R<sup>2</sup>, одинарную связь в качестве A, этилен в

RU 2208608 C2

качестве E, CH в качестве X, N в качестве

Y, O в качестве Q и этилен в качестве R<sup>3</sup> и

R<sup>4</sup>, которые нужно взять вместе для его образования, или низший алканол, низший алкоксикарбонил, арил, арил, замещенный галоген(низший)алкокси, низший алкилсульфонил, арилсульфонил, арилсульфонил, замещенный галогеном, или цикло(низший)алкилкарбонил в качестве R<sup>1</sup>, арил, арилокси или ариламмо, каждый арил из которых может быть замещен галогеном; пиридил или пиридиламино в качестве R<sup>2</sup>, одинарную связь в качестве A, этилен в качестве E, N в качестве X, одинарную связь в качестве Y, O в качестве Q и этилен в

качестве R<sup>3</sup> и R<sup>4</sup>, которые нужно взять вместе для его образования.

Подходящие фармацевтически приемлемые соли целевого соединения [I] представляют собой обычные нетоксичные соли и включают в себя соль присоединения кислоты, такую как соль присоединения неорганической кислоты (например, гидрохлорид, гидробромид, сульфат, фосфат и т.д.), соль присоединения органической кислоты (например, формат, ацетат, трифторацетат, малеат, тарtrat, метансульфонат, бензолсульфонат, толуолсульфонат и т.д.), соль аминокислоты (например, соль аспарагиновой кислоты, соль глутаминовой кислоты и т.д.), соль металла, такую как соль щелочного металла (например, натриевую соль и т.д.), и соль щелочноземельного металла (например, кальциевую соль, магниевую соль и т.д.) и т.п.

Способы получения целевого соединения [I] подробно объяснены далее.

Способ 1

Соединение [Ia] или его соль можно получить путем взаимодействия соединения [II] или его соли с соединением [III], или его реакционноспособным соединением по карбокси- или сульфогруппе, или с его солью.

Подходящие соли соединения [Ia] и [II] могут быть такими же, как соли, приведенные в качестве примера для соединения [I].

Подходящими солями соединения [III] и его реакционно-способного производного по карбокси- или сульфогруппе может быть соль металла или соль щелочноземельного металла, приведенные в качестве примера для соединения [I].

Подходящее реакционноспособное производное по карбокси- или сульфогруппе или соединение [III] могут включать в себя сложный эфир, галогенангидрид кислоты, ангидрид кислоты и т.п. Подходящими примерами указанных реакционноспособных производных могут являться галогенангидрид кислоты (например, хлорангидрид кислоты, бромангидрид кислоты и т.д.), симметричный ангидрид кислоты; смешанный ангидрид кислоты из такой кислоты, как алифатическая карбоновая кислота (например, уксусная кислота, пивалиновая кислота и т.д.), замещенная фосфорная кислота (например, диалкилфосфорная кислота,

дифенилфосфорная кислота и т.д.); сложный эфир, такой как сложный эфир замещенного или незамещенного низшего алкила (например, метилловый эфир, этиловый эфир, пропиловый эфир, гексилловый эфир, трихлорметилловый эфир и т.д.), сложный эфир замещенного или незамещенного арил(низшего)алкила (например, бензилловый эфир, бензидриловый эфир, п-хлорбензилловый эфир и т.д.), сложный эфир замещенного или незамещенного арила (например, фениловый эфир, толилловый эфир, 4-нитрофениловый эфир, 2,4-динитрофениловый эфир, пентахлорфениловый эфир, нафтиловый эфир и т.д.) или сложный эфир N,N-диметилгидроксиламина, N-гидроксисукцинимид, N-гидроксифталимида или 1-гидроксibenзотриазола, 1-гидрокси-8-хлор-1H-бензотриазола или т.п. Эти реакционноспособные производные можно необязательно выбрать в соответствии с типом соединения [III], предназначенного для использования.

Реакцию обычно проводят в стандартном растворителе, таком как вода, ацетон, диоксан, хлороформ, дихлорметан, дихлорэтан, тетрагидрофуран, ацетонитрил, этилацетат, N,N-диметилформамид, пиридин или любой другой органический растворитель, который не оказывает на реакцию неблагоприятного воздействия. Из этих растворителей гидрофильный растворитель можно использовать в смеси с водой.

Реакцию также предпочтительно проводить в присутствии обычного основания, такого как триэтиламин, диэтилопиридинамин, пиридин, M,N-диметиламинопиридин и т.д., или их смеси.

В случае, когда соединение [III] используют в реакции в виде свободной кислоты или в виде ее соли, реакцию предпочтительно проводят в присутствии обычного конденсирующего агента, такого как N,N'-дициклогексилкарбодимид, N-циклогексил-N'-морфолиноэтилкарбодимид, N-этил-N'-(3-диметиламинопропил)карбодимид, тисонилхлорид, оксалилхлорид, низший алкоксикарбонилгалогенид (например, этилхлорформат, изобутилхлорформат и т.д.).

1-(п-хлорбензолсульфонилхлорид)-8-хлор-1H-бензотриазол или т.п.

Температура реакции не является определяющей и реакцию можно проводить в условиях от охлаждения до нагревания.

Способ 2

Соединение [Ib] или его соль можно получить путем взаимодействия соединения [II] или его соли с соединением [IV].

Подходящие соли соединения [Ib] и [II] могут быть такими же, как соли, приведенные в качестве примера для соединения [I].

Данную реакцию обычно проводят в растворителе, таком как диоксан, тетрагидрофуран, бензол, толуол, хлороформ, хлористый метилен, или любым другим органическим растворителем, который не оказывает на реакцию неблагоприятного воздействия.

Температура реакции не является определяющей и реакцию обычно проводят в

RU 2208608 C2

2208608 RU



условиях от охлаждения до подогревания.

#### Способ 3

Соединение [Ic] или его соль можно получить путем взаимодействия соединения [V] или его соли с соединением [III] или его реакционноспособным производным по карбокси- или сульфогруппе, или с его солью.

Подходящие соли соединений [Ic] и [V] могут быть такими же, как соли, приведенные в качестве примера для соединения [I].

Подходящие соли соединения [III] и его реакционноспособное производное по карбокси- или сульфогруппе могут представлять собой соль металла или соль щелочноземельного металла, приведенные в качестве примера для соединения [I].

Данную реакцию можно проводить в значительной степени аналогично способу 1 и, следовательно, относительно способа проведения реакции и условий реакции (например, растворителя, температуры реакции и т.д.) для данной реакции следует обращаться к способу и условиям, объясненным в способе 1.

#### Способ 4

Соединение [Id] или его соль можно получить путем взаимодействия соединения [V] или его соли с соединением [IV].

Подходящие соли соединений [Id] и [V] могут быть такими же, как соли, приведенные в качестве примера для соединения [I].

Данную реакцию можно проводить в значительной степени аналогично способу 2 и, следовательно, относительно способа проведения реакции и условий реакции (например, растворителя, температуры реакции и т.д.) для данной реакции следует обращаться к способу и условиям, объясненным в способе 2.

#### Способ 5

Соединение [I] или его соль можно получить путем взаимодействия соединения [V] или его соли с соединением [VII] или его реакционноспособным производным по карбокси- или сульфогруппе, или с его солью.

Подходящая соль соединения [VI] может быть солью присоединения кислоты, приведенной в качестве примера для соединения [I].

Подходящие соли соединения [VII] и его реакционноспособного производного по карбокси- или сульфогруппе могут представлять собой соль металла или соль щелочноземельного металла, приведенные в качестве примера для соединения [I].

Данную реакцию можно проводить в значительной степени аналогично способу 1 и, следовательно, относительно способа проведения реакции и условий реакции (например, растворителя, температуры реакции и т.д.) для данной реакции следует обращаться к способу и условиям, объясненным в способе 1.

#### Способ 6

Соединение [Ie] или его соль можно получить путем взаимодействия соединения [VII] или его реакционноспособного производного по карбокси- или сульфогруппе или его соли с соединением [IX] или с его солью.

Подходящие соли соединений [Ie], [VII] и их реакционноспособных производных по карбокси- или сульфогруппе могут быть такими же, как и приведенные в качестве примера для соединения [I].

Подходящая соль соединения [IX] может быть солью присоединения кислоты, приведенной в качестве примера для соединения [I].

Данную реакцию можно проводить в значительной степени аналогично способу 1 и, следовательно, относительно способа проведения реакции и условий реакции (например, растворителя, температуры реакции и т.д.) для данной реакции следует обращаться к способу и условиям, объясненным в способе 1.

#### Способ 7

Соединение [If] или его соль можно получить в результате взаимодействия соединения [X] или его соли с соединением [XI].

Подходящие соли соединений [If] и [X] могут быть такими же, как и приведенные в качестве примера для соединения [I].

Настоящую реакцию предпочтительно проводить в присутствии основания, такого как щелочной металл (например, литий, натрий, калий и т.д.), щелочноземельный металл (например, кальций и т.д.), гидрид щелочного металла (например, гидрид натрия и т.д.), гидрид щелочноземельного металла (например, гидрид кальция и т.д.), гидроксид или карбонат, или бикарбонат щелочного металла или щелочноземельного металла (например, бикарбонат калия и т.д.) и т.п.

Данную реакцию обычно проводят в растворителе, таком как N,N-диметилформамид, диэтиловый эфир, тетрагидрофуран, диоксан, бензол, толуол, ацетонитрил, или в любом другом органическом растворителе, который не оказывает на реакцию неблагоприятного воздействия.

Температура реакции не является определяющей и реакцию можно проводить в условиях от охлаждения и до нагревания.

#### Способ 8

Целевое соединение [Ig] или его соль можно получить, подвергнув соединение [If] или его соль реакции удаления N-защитной группы.

Подходящие соли соединений [If] и [Ig] могут быть солями присоединения кислот, такими как приведенные в качестве примера для соединения [I].

Данную реакцию проводят обычным способом, таким как гидролиз, восстановление и т.п.

Гидролиз предпочтительно проводят в присутствии основания или кислоты, включая кислоту Льюиса.

Подходящее основание может включать в себя неорганическое основание и органическое основание, такое как щелочной металл (например, натрий, калий и т.д.), щелочноземельный металл (например, магний, кальций и т.д.), их гидроксиды, или карбонаты, или бикарбонаты, гидразин, алиламины (например, метиламин, триэтиламин и т.д.), пиктолин, 1,5-дизабзбцикло[4.3.0] нон-5-ен, 1,4-дизабзбцикло[2.2.2] октан, 1,8-дизабзбцикло[5.4.0]ндец-7-ен и т.п.

Подходящая кислота может включать в себя органическую кислоту (например, муравьиную кислоту, уксусную кислоту, пропионовую кислоту, трихлоруксусную кислоту, трифторуксусную кислоту и т.д.), неорганическую кислоту (например,

RU 2 208 608 C2

RU 2 208 608 C2

хлористоводородную кислоту, бромистоводородную кислоту, серную кислоту, хлористый водород, бромистый водород, фтористый водород и т.д.] и соединения соли присоединения кислоты [например, гидроклорид пиридина и т.д.]

Удаление с использованием тригалогенуксусной кислоты [например, трифторуксусной кислоты, трифторуксусной кислоты и т.д.] или т.п. предпочтительно проводят в присутствии агентов, улавливающих катионы [например, анизол, фенола и т.д.]

Реакцию обычно проводят в растворителе, таком как вода, спирт [например, метанол, этанол и т.д.], хлористый метилен, хлороформ, тетрагидрофур, диоксан, тетрагидрофур, их смеси, или в любом другом растворителе, который не оказывает на реакцию неблагоприятного воздействия. В качестве растворителя можно также использовать жидкое основание или кислоту. Температура реакции не является определяющей и реакцию можно проводить в условиях от охлаждения до нагревания.

Способ восстановления, пригодный для реакции удаления, может включать в себя химическое восстановление и каталитическое восстановление.

Подходящие восстанавливающие агенты, предназначенные для использования для химического восстановления, представляют собой сочетание металла [например, олова, цинка, железа и т.д.] или соединения металла [например, хлорида хрома, ацетата хрома и т.д.] и органической или неорганической кислоты [например, муравьиной кислоты, уксусной кислоты, пропионовой кислоты, трифторуксусной кислоты, п-толуолсульфокислоты, хлористоводородной кислоты, бромистоводородной кислоты и т.д.]

Подходящие катализаторы, предназначенные для использования для каталитического восстановления, являются обычными катализаторами, такими как платиновые катализаторы [например, платиновые платины, губчатая платина, платиновая чернь, коллоидальная платина, оксид платины, платиновая проволока и т.д.], палладиевые катализаторы [например, губчатый палладий, палладиевая чернь, оксид палладия, палладий на угле, коллоидальный палладий, палладий на сульфате бария, палладий на карбонате бария и т.д.], никелевые катализаторы [например, восстановленный никель, оксид никеля, никель Ренея и т.д.], кобальтовые катализаторы [например, восстановленный кобальт, кобальт Ренея и т.д.], железные катализаторы [например, восстановленное железо, железо Ренея и т.д.], медные катализаторы [например, восстановленную медь, Ренея, медь Уильяма и т.д.] и т.п.

В случае, когда N-защитная группа представляет собой бензил, восстановление предпочтительно проводят в присутствии сочетания палладиевых катализаторов [например, палладиевой черни, палладия на угле и т.д.] и муравьиной кислоты или ее соли [например, формата аммония и т.д.]

Восстановление обычно проводят в обычном растворителе, который не оказывает неблагоприятного воздействия на реакцию, таким как вода, метанол, этанол, пропанол,

N, N-диметилформамид или их смесь. Кроме того, в случае, когда предназначенные для использования в каталитическом восстановлении вышеуказанные кислоты являются жидкостями, их также можно использовать в качестве растворителя. Более того, подходящий растворитель, предназначенный для использования в каталитическом восстановлении, может представлять собой вышеуказанный растворитель и другой обычный растворитель, такой как диэтиловый эфир, диоксан, тетрагидрофур и т.д., или их смесь.

Температура реакции не является определяющей и реакцию можно проводить в условиях от охлаждения до нагревания.

#### Способ 9

Соединение [I] или его соль можно получить в результате взаимодействия соединения [II] или его соли с соединением [XII]

Подходящие соли соединения [II] и [II] могут быть такими же, как соли, приведенные в качестве примера для соединения [I].

Данную реакцию можно проводить в значительной степени аналогично способу 7 и, следовательно, относительно способа проведения реакции и условий реакции [например, растворителя, температуры реакции и т.д.] для данной реакции следует обращаться к способу и условиям, объясненным в способе 7.

#### Способ 10

Соединение [I] или его соль можно получить путем взаимодействия соединения [II] или его соли с соединением [XIII]

Подходящие соли соединений [II] и [II] могут быть такими же, как соли, приведенные в качестве примера для соединения [I].

Данную реакцию можно проводить в значительной степени аналогично способу 7 и, следовательно, относительно способа проведения реакции и условий реакции [например, растворителя, температуры реакции и т.д.] для данной реакции следует обращаться к способу и условиям, объясненным в способе 7.

Соединения, полученные по указанным выше способам, можно выделить и подвергнуть очистке обычным методом, таким как изометрическая, перекристаллизация, колончатая хроматография, пересаживание или т.п.

Следует отметить, что соединение [I] и другие соединения могут включать в себя один или несколько стереоизомер(ов), таких как оптический изомер(ы) или геометрический изомер(ы), вследствие наличия асимметрического атома(ов) углерода и двойной связи(зей), и все указанные изомеры и их смеси включены в рамки настоящего изобретения.

Кроме того, следует отметить, что любая соль [например, соединения включения (например, гидрат и т.д.) соединения [I] или его фармацевтически приемлемой соли также включены в рамки настоящего изобретения.

Целевое соединение [I] и его фармацевтически приемлемые соли обладают сильной холинэргической активностью и полезны для лечения и/или предупреждения расстройств центральной нервной системы у млекопитающих и, более

конкретно, амнезии, слабоумия (например, старческого слабоумия, слабоумия Альцгеймера, слабоумия, связанного с различными заболеваниями, такого как церебральное сосудистое слабоумие, церебральное постравматическое слабоумие, слабоумие вследствие сплехии мозга, слабоумие вследствие хронической субдуральной гематомы), слабоумие вследствие гидроцефалии при нормальном давлении, постменингитное слабоумие, слабоумие типа болезни Паркинсона и т.д.) и т.п. Кроме того, оспаривают, что целевое соединение может быть использовано в качестве терапевтических и/или предупреждающих агентов при шизофрении, депрессии, ударе, травме головы, никотиновой абстиненции, повреждении спинного мозга, бесплодие, поллакиурии, недержании мочи, мышечной дистрофии, растройстве, связанном с повышенной активностью и отсутствием внимания, измешив сопливости в древнее время (нарколепсия), болезни Паркинсона или аутизма.

Для иллюстрации полезности целевого соединения [I] далее приведены фармакологические данные для соединения [I].

#### Испытание

Эрекция пениса у крыс

(Данное испытание проводили способом, аналогичным тому, который описан в Jpn. J. Pharmacol., Vol. 64, 147-153 (1994)).

#### (i) Способ

Испытывали 344 самцов крыс Фишера возраста 8 недель (n=7). Всех крыс выдерживали 3 минуты в день в течение трех последовательных дней перед испытанием. Крыс испытывали в группах по семь и давали им различные дозы тестируемого соединения в полупроизвольном порядке. Тестируемые соединения суспендировали в 0,5% метилцеллюлозе непосредственно перед использованием и вводили внутрибрюшинно в объеме 1 мл/кг прямо перед началом испытания. Сразу после инъекции каждую крысу помещали в коробку из люцита (25x25x35 см) и наблюдали за ее поведением в течение 60 минут, в течение которых производили подсчет числа эрекции пениса. Позиции каждой коробки помещали зеркало для содействия крыс. Данные выражали в виде среднего числа.

(ii) Результаты исследований (см. табл. 1). Из описания в Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, Vol. 279, 3, 1157-1173 (1996) ясно, что соединение, обладающее вышеуказанной активностью, улучшают недостаток памяти (то есть амнезию, слабоумие и т.д.) Кроме того, на основании некоторых патентных заявок (например, международной публикации PCT WO 98/27930 и т.д.) оспаривают, что соединение, обладающее вышеуказанной активностью, может использоваться в качестве терапевтического и/или предупреждающего средства при вышеупомянутых заболеваниях.

Для терапевтической цели соединения [I] и его фармацевтически приемлемую соль согласно настоящему изобретению можно использовать в виде фармацевтического препарата, содержащего одно из указанных соединений в качестве активного ингредиента, в смеси с фармацевтически

приемлемым носителем, таким как органический или неорганический, твердый, полутвердый или жидкий эксципиент, подходящий для перорального или парентерального введения.

Фармацевтические препараты могут представлять собой желатиновые капсулы, таблетки, драже, гранулы, суппозитории, раствор, суспензию, эмульсию или т.п. При желании в данные препараты можно включить вспомогательные вещества, стабилизаторы, смачивающие или эмульгирующие агенты, буферы и другие обычно используемые добавки.

Несмотря на то, что дозировка соединения [I] будет изменяться в зависимости от возраста и состояния пациента, для лечения вышеупомянутых заболеваний эффективной может оказаться средняя разовая доза, составляющая около 0,1 мг, 1 мг, 10 мг, 50 мг, 100 мг, 250 мг, 500 мг и 1000 мг соединения [I]. Как правило, в день можно вводить количества, находящиеся в интервале от 0,1 мг/масса тела до около 1000 мг/масса тела.

Следующие получения и примеры приведены в целях иллюстрации настоящего изобретения.

#### Получение 1

К раствору 1-бензил-4-аминопиперидина (50 г) в воде (360 мл) прибавляли по каплям раствор ди-трет-бутилдикарбоната (61 г) в ацетоне (360 мл) при охлаждении на водяной бане со льдом. После перемешивания в течение 2,5 часов осадок собирали на фильтре, промывали водой и сушили. Сырой продукт высыпали в смесь диэтилового эфира (200 мл) и n-гексана (200 мл) и перемешивали данную смесь. После фильтрования получали О-трет-бутил N-(1-бензилпиперидин-4-ил)карбамат (66,9 г). ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 1,2-1,5 (2H, м), 1,37 (9H, с), 1,66 (2H, шир. д, J=9,9 Гц), 1,91 (2H, шир. т, J=10,7 Гц), 2,73 (2H, искаженный д, J=11,8 Гц), 3,2 (1H, м), 3,41 (2H, с), 6,75 (1H, д, J=7,8 Гц), 7,1-7,4 (5H, м). Масс-спектр (APCI) (m/z): 291.

#### Получение 2

В смесь О-трет-бутил N-(1-бензилпиперидин-4-ил)карбамата (45 г) и 10% палладия на угле (50% сырого, 9 г) в метанселе (1 л) барботировали газообразный водород при перемешивании при комнатной температуре. Катализатор удаляли с помощью стеклянного фильтра и растворитель удаляли при пониженном давлении. После промывания диэтилоловым эфиром получали О-трет-бутил N-(пиперидин-4-ил)карбамат (26,35 г). Промывной растворитель удаляли при пониженном давлении и промывали остаток диэтилоловым эфиром. Получали вторую фракцию О-трет-бутил N-(пиперидин-4-ил)карбамата (344 мг).

ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 1,18 (2H, дд, J=3,8, 11,8, 11,8 Гц), 1,37 (9H, с), 1,62 (2H, искаженный д, J=10,8 Гц), 1,85 (1H, м), 2,38 (2H, дт, J=2,2, 12,0 Гц), 2,86 (2H, искаженный д, J=12,3 Гц), 3,2 (1H, м), 6,72 (1H, шир. д).

Масс-спектр (APCI) (m/z): 201.

#### Получение 3

К суспензии О-трет-бутил N-(пиперидин-4-ил)карбамата (4,0 г) в диэтилометане (40 мл) прибавляли пиперидин

(1,94 мл), дихлорметан (40 мл), укусный ангидрид (20,8 мл), а затем N,N-диметиламинопиридин (0,1 г) при температуре окружающей среды. После перемешивания в течение 3 часов смесь промывали 0,1 л хлористоводородной кислотой, водой и насыщенным раствором соли. После сушки над сульфатом магния растворители удаляли при пониженном давлении. После промывания диэтилопиловым эфиром получали О-трет-бутил

N-(1-ацетилпиперидин-4-ил)карбамат (4,01 г). ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 1,23 (2H, м), 1,38 (9H, с), 1,70 (2H, искаженный т, J=11,4 Гц), 1,97 (3H, с), 2,64 (1H, шир. т, J=11,1 Гц), 3,04 (1H, дт, J=2,8, 11,5 Гц), 3,42 (1H, м), 3,72 (1H, шир. д, J=15,0 Гц), 4,19 (1H, шир. д, J=13,1 Гц), 6,86 (1H, д, J=7,5 Гц). Масс-спектр (APCI) (m/z): 243.

#### Получение 4

К раствору О-трет-бутил N-(1-ацетилпиперидин-4-ил)карбамата (2,42 г) в дихлорметане (24 мл) прибавляли 4 н. хлористый водород в диксане (24 мл). Растворители удаляли при пониженном давлении. После промывания диэтилопиловым эфиром получали гидрохлорид 1-ацетил-4-аминопиперидина (2,02 г).

ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 1,41 (2H, м), 1,93 (2H, искаженный т), 2,00 (3H, с), 2,60 (1H, шир. т, J=10,4 Гц), 3,05 (1H, шир. т, J=11,3 Гц), 3,12 (1H, м), 3,84 (1H, шир. д, J=14,0 Гц), 4,34 (1H, шир. д, J=13,0 Гц), 8,32 (3H, шир. с).

Масс-спектр (APCI) (m/z): 143.

#### Получение 5

К раствору фенолкарбоната (5,64 г) в дихлорметане (70 мл) прибавляли раствор 4-аминопиперидина (2,84 г) и триэтиламина (5,02 мл) в дихлорметане (100 мл) по каплям при охлаждении на водяной бане со льдом. После перемешивания в течение 1 часа растворители удаляли при пониженном давлении. Остаток разбавляли дихлорметаном (200 мл) и водой (200 мл). Органическую фазу отделяли и промывали водой и насыщенным раствором соли. После сушки над сульфатом магния растворители удаляли при пониженном давлении. Реакционную смесь разбавляли

диэтилопиловым эфиром и отфильтровывали осадок. После промывания диэтилопиловым эфиром получали О-фенил N-(4-пиридил)карбамат (5,07 г).

ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, δ): 7,17 (2H, м), 7,27 (1H, м), 7,37-7,5 (4H, м), 8,50 (2H, дд, J=1,4, 5,0 Гц), 8,06 (1H, с).

Масс-спектр (APCI) (m/z): 215.

#### Получение 6

К раствору хлористого сульфурила (3,55 мл) в хлороформе (45 мл) прибавляли раствор 1-ацетилпиперазина (5,66 мг) и триэтиламина (6,18 мл) в хлороформе (15 мл) по каплям при охлаждении на водяной бане со льдом. После перемешивания в течение 6 часов осадок собирали фильтрованием. После сушки над гидроксидом натрия получали 1-ацетилпиперазин-4-сульфонилхлорид (2,43 г).

ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, δ): 2,15 (3H, с), 3,35 (4H, м), 3,69 (2H, т, J=5,1 Гц), 3,83 (2H, шир. с).

Масс-спектр (APCI) (m/z): 227.

#### Получение 7

К раствору 1-бензил-4-аминопиперидина (1,13 г) в дихлорметане (10 мл) прибавляли раствор 4-фторбензоилхлорида (0,99 г) в дихлорметане (1 мл) и диэтилопиламин (1,09 мл) при охлаждении на водяной бане со льдом. Смесь давали медленно нагреваться до температуры окружающей среды при перемешивании. Смесь разбавляли дихлорметаном и промывали водой, насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия, водой и насыщенным раствором соли. После сушки над сульфатом магния растворители удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель 100 мл, дихлорметан:метанол= 15:1). После промывания смесью диэтилопиловый эфир н-гексан (1:1) получали N-(1-бензилпиперидин-4-ил)-4-фторбензамид (1,31 г).

ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 1,4-1,7 (2H, м), 1,7-1,9 (2H, м), 2,01 (2H, шир. т, J=10,7 Гц), 2,81 (2H, шир. д, J=11,6 Гц), 3,45 (2H, с), 3,73 (1H, м), 7,2-7,4 (7H, м), 7,90 (2H, дд, J=5,6, 8,9 Гц), 8,26 (1H, шир. д, J=7,7 Гц).

Масс-спектр (APCI) (m/z): 313.

#### Получение 8

Следующее соединение получали, используя 4-амино-1-бензилпиперидин в качестве исходного соединения способом, аналогичным способу примера 2.

N-(1-бензилпиперидин-4-ил)-N'-(4-фторфенил)мочевина

ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 1,25-1,5 (2H, м), 1,7-1,9 (2H, м), 2,0-2,2 (2H, м), 2,65-2,8 (2H, м), 3,4-3,6 (3H, м), 6,07 (1H, д, J=7,6 Гц), 7,05 (2H, т, J=9 Гц), 7,2-7,45 (2H, м), 8,35 (1H, с).

Масс-спектр (APCI) (m/z): 328.

#### Получение 9

К раствору N-(1-бензилпиперидин-4-ил)-N'-(4-фторфенил)мочевины (3,0 г) в смеси метанола (15 мл) и тетрагидрофурана (15 мл) прибавляли палладий на угле (10% масса/масса, 50% сырого, 0,6 г) и гидрировали указанную смесь при атмосферном давлении водорода в течение 8 часов. Катализатор отфильтровывали и упаривали растворитель при пониженном давлении, получая остаток, который растаплили с диэтилопиловым эфиром, получая

N-пиперидин-4-ил)-N'-(4-фторфенил)мочевин у (1,97 г).

ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1,1-1,4 (2H, м), 1,65-1,85 (2H, м), 2,3-2,65 (2H, м), 2,8-3,0 (2H, м), 3,3-3,7 (1H, м), 6,08 (1H, д, J=8 Гц), 7,04 (2H, т, J=9 Гц), 7,25-7,5 (2H, м), 8,33 (1H, с).

Масс-спектр (APCI) (m/z): 238.

#### Получение 10

Смесь

N-(1-бензилпиперидин-4-ил)-4-фторбензамид а (937 м) и 10% палладия на угле (50% сырого, 0,2 г) в метаноле (20 мл) перемешивали в атмосфере водорода в течение 7,5 часов при температуре окружающей среды. Катализатор удаляли на стеклянном фильтре и удаляли растворитель при пониженном давлении. После промывания диэтилопиловым эфиром получали N-(пиперидин-4-ил)-4-фторбензамид (853 мг).

ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 1,40 (2H, дд, J=4,0,

RU 2 208 608 C 2

2 208 608 C 2

11,9, 23,8 Гц), 1,72 (2H, шир. д, J= 9,5 Гц), 2,3-2,7 (2H, м), 2,8-3,2 (2H, м), 3,80 (1H, м), 7,27 (2H, т, J=8,9 Гц), 7,92 (2H, дд, J=5,6, 8,9 Гц), 8,26 (1H, д, J=7,7 Гц).

Масс-спектр (APCI) (m/z): 223.

Пример 1

К раствору О-фенил N-(4-пиридил)карбамата (446 мг) в 1,2-дихлорэтано (5 мл) прибавляли суспензию 1-ацетилпиперазина (1,12 г) в 1,2-дихлорэтано (20 мл) при температуре окружающей среды. Смесь нагревали при 60 °С при перемешивании в течение 9 часов. Смесь охлаждали до температуры окружающей среды и разбавляли дихлорметаном и водой. Водную фазу отделяли и доводили до pH 11,5 при помощи раствора гидроксида натрия. К водному раствору добавляли избыток хлористого натрия. Смесь экстрагировали смесью дихлорметана и метанола (примерно 10:1) и промывали органическую фазу насыщенным раствором соли. После сушки над сульфатом магния растворители удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель 100 мЛ, дихлорметан: метанол: водный аммиак = 10:1:0,1). После промывания диэтиловым эфиром получали 1-ацетил-4-(4-пиридиликарбонил)пиперазин (398 мг).

ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, δ): 2,03 (3H, с), 3,3-3,6 (8H, м), 7,47 (2H, дд, J=1,5, 4,8 Гц), 8,31 (2H, дд, J=1,5, 4,8 Гц), 9,01 (1H, с).

Масс-спектр (APCI) (m/z): 271.

Пример 2

К раствору 1-ацетилпиперазина (0,648 г) в тетрагидрофуране (10 мл) прибавляли при перемешивании 4-фторбензилсульфонат (0,574 г) при температуре окружающей среды. После перемешивания при температуре окружающей среды в течение 1 часа растворитель удаляли выпариванием при пониженном давлении, а остаток растирали с диэтиловым эфиром, получая 1-ацетил-4-(4-фторбензилкарбонил)пиперазин (1,25 г).

ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, δ): 2,03 (3H, с), 3,3-3,6 (8H, м), 7,07 (2H, т, J=9 Гц), 7,46 (2H, дд, J=5,9 Гц), 8,61 (1H, с).

Масс-спектр (APCI) (m/z): 266.

Пример 3

Следующее соединение получали, используя 1-трет-бутоксикарбонилпиперазин в качестве исходного соединения, способом, аналогичным способу примера 2.

1-трет-бутоксикарбонил-4-(4-фторбензилкарбонил)пиперазин

ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, δ): 1,42 (9H, с), 3,25-3,5 (8H, м), 7,07 (2H, т, J=9 Гц), 7,45 (2H, дд, J=5,9 Гц), 8,60 (1H, с).

Масс-спектр (LD) (m/z): 346,2.

Пример 4

К раствору пиридин-4-карбоновой кислоты (1,0 г) и триэтиламина (1,2 мл) в толуоле (20 мл) прибавляли дифенилфосфориазид (1,75 мл) при температуре окружающей среды. Полученную смесь нагревали при кипении с обратным холодильником в течение 30 минут и охлаждали до 0 °С. К смеси прибавляли

1-трет-бутоксикарбонилпиперазин (1,51 г) и давали смеси нагреться до 90 °С в течение 1 часа. После охлаждения до температуры

окружающей среды реакционную смесь растворяли в этилацетате, промывали по очереди водой и насыщенным раствором соли, сушили над сульфатом магния и упаривали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на силикагеле (150 мл) при элюировании 0-7% метанола в дихлорметане. В результате разделения со смесью диэтиловый эфир и этанола получали

1-трет-бутоксикарбонил-4-(пиридин-4-илкарбонил)пиперазин (0,66 г).

ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, δ): 1,42 (9H, с), 3,25-3,5 (8H, м), 7,46 (2H, дд, J=1,5, 5 Гц), 8,30 (2H, д, J=1,5, 5 Гц), 9,00 (1H, с).

Масс-спектр (LD) (m/z): 307,2.

Пример 5

К суспензии гидрохлорида 1-ацетил-4-аминопиперидина (0,4 г) в дихлорметане (5 мл) прибавляли по очереди пиридин (0,54 мл) и

4-фторбензилхлорформат (0,29 мл) при 0 °С.

Смеси давали нагреться до температуры окружающей среды и перемешивали 1 час, затем растворяли в смеси воды и этилацетата. Отделившийся органический слой промывали по очереди

хлористоводородной кислотой (1 н.), водным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным раствором соли и сушили над сульфатом магния. При упаривании при пониженном давлении получали остаток, который растирали с диэтиловым эфиром, получая

1-ацетил-4-(4-фторбензоксикарбониламино)пиперидин (347 мг).

ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, δ): 1,15-1,55 (2H, м), 1,7-1,95 (2H, м), 2,00 (3H, с), 2,65-2,85 (1H, м), 3,0-3,25 (1H, м), 3,5-3,7 (1H, м), 3,7-3,9 (1H, м), 4,15-4,3 (1H, м), 7,05-7,3 (4H, м), 7,86 (1H, д, J=8 Гц).

Масс-спектр (APCI) (m/z): 281.

Пример 6

К суспензии гидрохлорида 1-ацетил-4-аминопиперидина (715 мг) в

дихлорметане (7 мл) прибавляли диэтилопиридин (1,83 мл) и раствор 4-фторбензил хлорида (0,83 мг) в дихлорметане (2 мл) при температуре

окружающей среды. После перемешивания в течение 6,5 часов реакционную смесь разбавляли дихлорметаном и промывали водой, насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным

раствором соли. После сушки над сульфатом магния растворители удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель 50 мл, дихлорметан:метанол = от 50:1 до 10:1). После промывания диэтиловым эфиром получали

N-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-4-фторбензамид (738 мг).

ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, δ): 1,40 (2H, м), 1,81 (2H, искаженный т, J=12,4 Гц), 2,01 (3H, с), 2,68 (1H, шир. т, J=11,4 Гц), 3,13 (1H, шир. т, J=11,6 Гц), 3,83 (1H, шир. т, J=13,9 Гц), 4,01 (1H, м), 4,33 (1H, шир. т, J=13,7 Гц), 7,29 (2H, т, J=8,9 Гц), 7,92 (2H, дд, J=5,5, 8,8 Гц), 8,31 (1H, д, J=7,7 Гц).

Масс-спектр (APCI) (m/z): 265.

Пример 7

К суспензии гидрохлорида 1-ацетил-4-аминопиперидина (536 мг) в дихлорметане (5 мл) прибавляли гидрохлорид

RU 2 208 608 C2

RU 2 208 608 C2

изоникотинилхлорида (534 мг) и диэтилопропиламин (1,05 мл) при температуре окружающей среды. После перемешивания в течение 8 часов реакционную смесь выливали в воду и разбавляли дихлорметаном. Доводили pH данной смеси до 8,5 при помощи 1 н. раствора гидроксида натрия. Прибавляли к смеси хлорид натрия и отделяли органическую фазу. Водную фазу экстрагировали дихлорметаном, а объединенную органическую фазу сушили над сульфатом магния. Растворители удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель 50 мл, дихлорметан:метанол = 10:1). После кристаллизации из смеси диэтилопропиловый эфир:н-гексан получали N-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-N-изоникотинамида (477 мг).

ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, δ): 1,4 (2H, м), 1,83 (2H, искаженный т, J=11 Гц), 2,01 (3H, с), 2,69 (1H, шир. т, J=11 Гц), 3,14 (1H, шир. д, J=12 Гц), 3,83 (1H, шир. д, J=14,1 Гц), 4,03 (1H, м), 4,33 (1H, шир. д, J=13,1 Гц), 7,75 (2H, дд, J=1,7, 4,4 Гц), 8,62 (1H, д, J=7,5 Гц), 8,72 (2H, дд, J=1,6, 4,4 Гц).

Масс-спектр (APCI) (m/z): 248.

Пример 8

К суспензии гидрохлорида 1-ацетил-4-аминопиперидина (715 мг) в дихлорметане (7 мл) прибавляли диэтилопропиламин (1,83 мл) и раствор 4-фторбензолсульфонилхлорида (0,83 мг) в дихлорметане (2 мл) при температуре окружающей среды. После перемешивания в течение 6,5 часов реакционную смесь разбавляли дихлорметаном и промывали водой. Насыщенный водным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным раствором соли. После сушки над сульфатом магния растворители удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель 50 мл, дихлорметан:метанол от 50:1 до 20:1). После промывания диэтилопропиловым эфиром получали

N-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-4-фторбензолсульфонамид (855 мг).

ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, δ): 1,21 (2H, м), 1,54 (2H, м), 1,94 (3H, с), 2,66 (1H, шир. т, J=10,8 Гц), 3,02 (1H, дт, J=2,9, 12,0 Гц), 3,22 (1H, м), 3,64 (1H, шир. д, J=14,0 Гц), 4,05 (1H, шир. д, J=13,2 Гц), 7,44 (2H, т, J=8,9 Гц), 7,8-8,0 (3H, м).

Масс-спектр (APCI) (m/z): 301.

Пример 9

К раствору О-фенил N-(4-пиридил)карбамата (0,81 г) в хлороформе (10 мл) прибавляли гидрохлорид 1-ацетил-4-аминопиперидина (0,68 г) и триэтиламин (1,06 мл) при температуре окружающей среды. После перемешивания в течение 1 дня смесь превращалась в раствор. Растворители удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель 100 мл, дихлорметан:метанол = от 10:1 до 5:1 и силикагель 50 мл, дихлорметан:метанол:водный аммиак = 10:1:0,1). Растворители из требуемых фракций удаляли при пониженном давлении. Остаток растворяли в метаноле (5 мл) и дихлорметане (5 мл) и прибавляли к раствору 4 н. хлористый водород в диоксане (1,5 мл).

Растворители удаляли при пониженном давлении, и остаток азетропно упаривали с метанолом. После кристаллизации из диэтилопропилового эфира и н-гексана получали

5 N-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-N'-(4-пиридил)мочевину (343 мг).

10 ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, δ): 1,1-1,6 (2H, м), 1,77 (2H, м), 2,01 (3H, с), 2,94 (1H, шир. т, J=10,4 Гц), 3,22 (1H, шир. т, J=10,1 Гц), 3,76 (2H, м), 4,05 (1H, д, J=13,6 Гц), 7,60 (1H, д, J=7,8 Гц), 7,83 (2H, д, J=8,8 Гц), 8,52 (2H, д, J=7,1 Гц), 11,21 (1H, с), 14,66 (1H, шир. с).

Масс-спектр (APCI) (m/z): 263.

Пример 10

15 К суспензии гидрохлорида 1-ацетил-4-аминопиперидина (536 мг) в дихлорметане (5 мл) прибавляли 4-фторфенилизоцианат (575 мкл) и диэтилопропиламин (5,75 мкл) при температуре окружающей среды. После перемешивания в течение 3 часов реакционную смесь разбавляли дихлорметаном. Органическую фазу отделяли, а водную фазу экстрагировали дихлорметаном. Объединенную органическую фазу сушили над сульфатом магния и

25 удаляли растворители при пониженном давлении. После кристаллизации из диэтилопропилового эфира и н-гексана получали N-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-N'-(4-фторфенил)мочевину (448 мг).

30 ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, δ): 1,1-1,5 (2H, м), 1,80 (2H, искаженный т, J=10 Гц), 2,00 (3H, с), 2,77 (1H, шир. д, J=10,8 Гц), 3,14 (1H, шир. д, J=11,1 Гц), 3,5-3,9 (2H, м), 4,16 (1H, шир. д, J=13,2 Гц), 6,15 (1H, д, J=7,6 Гц), 7,05 (2H, т, J=8,9 Гц), 7,40 (2H, дд, J=5,0, 9,2 Гц), 8,37 (1H, с).

Масс-спектр (APCI) (m/z): 280.

Пример 11

К раствору 4-(4-фторбензоиламино)пиперидина (0,25 г) в дихлорметане (5 мл) прибавляли по очереди пиридин (0,14 мл) и метилхлорформат (87 мкл) при 0°C. Смеси давали нагреться до температуры окружающей среды и перемешивали в течение 1 часа. К смеси прибавляли N,N-диметиламинопиридин (0,13 г) и оставляли при перемешивании еще на 1 час. Реакционную смесь растворяли в смеси воды и этилацетата. Отделенный органический слой промывали по очереди хлористоводородной кислотой (1 н.), водным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным раствором соли и сушили над сульфатом магния. При упаривании при пониженном давлении получали остаток, который растирали с диэтилопропиловым эфиром, получая

55 4-(4-фторбензоиламино)-1-метоксикарбонилпиперидин (0,265 г).

60 ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, δ): 1,3-1,5 (2H, м), 1,75-1,9 (2H, м), 2,8-3,05 (2H, м), 3,80 (3H, с), 3,85-4,1 (2H, м), 7,29 (2H, т, J=9 Гц), 7,90 (2H, дд, J=6,9 Гц), 8,30 (1H, д, J=8 Гц).

Масс-спектр (APCI) (m/z): 281.

Пример 12

К раствору 4-(4-фторбензоиламино)пиперидина (0,25 г) в пиридине (5 мл) прибавляли по очереди 4-трифторбензол-сульфонилхлорид (0,219 г) и

RU 2 208 608 C2

RU 2 208 608 C2

каталитическое количество

N,N-диметиламинопиридина при 0°C. Смеси давали нагреваться до температуры окружающей среды и перемешивали в течение 1 часа, затем растворяли в смеси воды и дихлорметана. Отделенный органический слой промывали по очереди хлористоводородной кислотой (1 н.), водным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным раствором соли и сушили над сульфатом магния. При упаривании при пониженном давлении получали остаток, который растирали с диизопропиловым эфиром, получая 4-(4-фторбензоиламино)-1-(4-трифторфенилсульфонил)-пиперидин (0,38 г).

ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, δ): 1,45-1,7 (2H, м), 1,8-1,95 (2H, м), 2,35-2,55 (2H, м), 3,5-3,85 (3H, м), 7,28 (2H, т, J=9 Гц), 7,50 (2H, т, J=9 Гц), 7,75-7,95 (4H, м), 8,31 (1H, д, J=8 Гц).

Масс-спектр (APCI) (m/z): 381.

Пример 13

К раствору

4-(4-фторбензоиламино)пиперидина (0,15 г) в дихлорметане (5 мл) прибавляли по очереди пиридин (82 мкл) и 4-трифторметоксибензилхлорид (106 мкл) при 0°C. Смеси давали нагреваться до температуры окружающей среды и перемешивали в течение 4 часов, затем растворяли в смеси воды и дихлорметана. Отделенный органический слой промывали по очереди хлористоводородной кислотой (1 н.), водным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным раствором соли и сушили над сульфатом магния. При выпаривании растворителя при пониженном давлении получали

4-(4-фторбензоиламино)-1-(4-трифторметоксибензил)пиперидин (205 мг). ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, δ): 1,3-1,7 (2H, м), 1,7-2,0 (2H, м), 2,7-3,4 (2H, м), 3,4-3,8 (1H, м), 3,9-4,2 (1H, м), 4,2-4,6 (1H, м), 7,30 (2H, т, J=9 Гц), 7,35-7,6 (4H, м), 7,91 (2H, д, J=6,9 Гц), 8,35 (1H, д, J=8 Гц).

Масс-спектр (LD) (m/z): 433,2.

Пример 14

К раствору

4-(4-фторбензоиламино)пиперидина (0,15 г) в дихлорметане (5 мл) прибавляли по очереди пиридин (0,14 мл) и метансульфонилхлорид (96 мкл) при 0°C. Смеси давали нагреваться до температуры окружающей среды и перемешивали в течение 1 часа. К смеси прибавляли N,N-диметиламинопиридин (0,13 г) и оставляли при перемешивании еще на 1 час. Реакционную смесь растворяли в смеси воды и дихлорметана. Отделенный органический слой промывали по очереди хлористоводородной кислотой (1 н.), водным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным раствором соли и сушили над сульфатом магния. При упаривании при пониженном давлении получали остаток, который растирали с диизопропиловым эфиром, получая 4-(4-фторбензоиламино)-1-метилсульфонилпиперидин (0,30 г).

ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, δ): 1,45-1,7 (2H, м), 1,8-2,05 (2H, м), 2,7-2,95 (2H, м), 2,88 (3H, с), 3,5-3,65 (2H, м), 3,8-4,05 (1H, м), 7,30 (2H, т, J=9 Гц), 7,91 (2H, д, J=6,9 Гц), 8,36 (1H, д, J=8 Гц).

Масс-спектр (APCI) (m/z): 301.

Пример 15

К раствору

N-(пиперидин-4-ил)-N'-(4-фторфенил)мочевин (0,3 г) в тетрагидрофуране (4 мл) прибавляли по очереди пиридин (0,28 мл), метилхлорформат (98 мкл) и каталитическое количество N,N-диметиламинопиридина при 0°C. Смеси давали нагреваться до температуры окружающей среды и перемешивали в течение 2 часов. Реакционную смесь растворяли в смеси воды и этилацетата. Отделенный органический слой промывали по очереди хлористоводородной кислотой (1 н.), водным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным раствором соли и сушили над сульфатом магния. При упаривании при пониженном давлении получали остаток, который растирали с диизопропиловым эфиром, получая N-(1-метоксикарбонилпиперидин-4-ил)-N'-(4-фторфенил)мочевину (0,312 г). ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, δ): 1,1-1,4 (2H, м), 1,7-1,9 (2H, м), 2,8-3,1 (2H, м), 3,5-3,75 (1H, м), 3,50 (3H, с), 3,75-3,95 (2H, м), 6,15 (1H, д, J=7,6 Гц), 7,05 (2H, т, J=9 Гц), 7,37 (2H, д, J=5,9 Гц), 8,37 (1H, с).

Масс-спектр (APCI) (m/z): 296.

Пример 16

К раствору

N-(пиперидин-4-ил)-N'-(4-фторфенил)мочевин (0,3 г) в тетрагидрофуране (4 мл) прибавляли по очереди N,N-диметиламинопиридин (0,23 г) и 4-фторбензолсульфонилхлорид (0,25 г) при 0°C. Смеси давали нагреваться до температуры окружающей среды и перемешивали в течение 1 часа. Реакционную смесь растворяли в смеси воды и дихлорметана. Отделенный органический слой промывали по очереди хлористоводородной кислотой (1 н.), водным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным раствором соли и сушили над сульфатом магния. При упаривании при пониженном давлении получали остаток, который растирали с диизопропиловым эфиром, получая N-(1-(4-фторфенилсульфонил)пиперидин-4-ил)-N'-(4-фторфенил)мочевину (0,468 г). ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, δ): 1,3-1,8 (2H, м), 1,75-1,95 (2H, м), 2,45-2,7 (2H, м), 3,35-3,6 (3H, м), 6,14 (1H, д, J=7,5 Гц), 7,03 (2H, т, J=9 Гц), 7,34 (2H, д, J=5,9 Гц), 7,50 (2H, т, J=9 Гц), 7,75-7,95 (2H, м), 8,31 (1H, с).

Масс-спектр (APCI) (m/z): 396.

Пример 17

К суспензии

N-(пиперидин-4-ил)-4-фторбензамид (0,5 г) в дихлорметане (5 мл) прибавляли пиридин (218 мкл), дихлорметан (5 мл) и бензоилхлорид (290 мкл) при температуре окружающей среды. После перемешивания в течение 3,5 часов в смесь вливали воду (5 мл). Органический слой отделяли и промывали водой и насыщенным раствором соли. После сушки над сульфатом магния растворителя удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, от смеси толуол:этилацетат = 1:1 до этилацетата). После промывания диизопропиловым эфиром получали

N-(1-бензотетрагидропирidin-4-ил)-4-фторбензамид (515 мг).

ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, δ): 1,50 (2H, шир. c), 1,85 (2H, шир. c), 2,8-3,3 (2H, м), 3,61 (1H, м), 4,1 (1H, м), 4,35 (1H, м), 7,29 (2H, т, J=8,9 Гц), 7,3-7,5 (5H, м), 7,92 (2H, дд, J=5,6, 8,9 Гц), 8,34 (1H, д, J=7,9 Гц).

Масс-спектр (APCI) (m/z): 327.

Пример 18

К суспензии

N-(пиперидин-4-ил)-4-фторбензамид (556 мг) в дихлорметане (5 мл) прибавляли пивалоилхлорид (0,37 мл), пиридин (0,24 мл) и N,N-диметилпиперидин (25 мг) при температуре окружающей среды. После перемешивания в течение 1 дня смесь разбавляли дихлорметаном и промывали водой и насыщенным раствором соли. После сушки над сульфатом магния растворители удаляли при пониженном давлении. После растирания с диизопропиловым эфиром получали

N-(1-пивалоилпиперидин-4-ил)-4-фторбензамид (305 мг).

ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, δ): 1,20 (9H, c), 1,41 (2H, м), 1,7-1,9 (2H, м), 2,91 (2H, шир. т, J=11,9 Гц), 4,07 (1H, м), 4,27 (2H, шир. д, J=13,3 Гц), 7,29 (2H, т, J=8,9 Гц), 7,92 (2H, дд, J=5,5, 8,9 Гц), 8,30 (1H, д, J=7,8 Гц).

Масс-спектр (APCI) (m/z): 329.

Пример 19

К суспензии

N-(пиперидин-4-ил)-4-фторбензамид (556 мг) в дихлорметане (6 мл) прибавляли циклопропанкарбоную кислоту (0,20 мл), 1-гидроксibenzo-триазол (338 мг) и гидрохлорид

1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиида (480 мг) при температуре окружающей среды. После перемешивания в течение 21 часа смесь разбавляли дихлорметаном и промывали водой, насыщенным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным раствором соли. После сушки над сульфатом магния растворители удаляли при пониженном давлении. После кристаллизации из диизопропилового эфира получали N-(1-циклопропилкарбонилпиперидин-4-ил)-4-фторбензамид (627 мг).

ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, δ): 0,6-0,8 (4H, м), 1,2-1,6 (2H, м), 1,7-2,0 (2H, м), 1,85 (1H, м), 2,72 (1H, м), 3,21 (1H, м), 4,04 (1H, м), 4,30 (2H, м), 7,29 (2H, т, J=8,9 Гц), 7,92 (2H, дд, J=5,6, 8,9 Гц), 8,31 (1H, д, J=7,7 Гц).

Масс-спектр (APCI) (m/z): 313.

Пример 20

1-Трет-бутоксикарбонил-4-(4-фторфенил)карбамилпиперазин (0,30 г) растворяли в растворе хлористого водорода в этилацетате (4 н., 2 мл) и перемешивали данный раствор при температуре окружающей среды в течение 1 часа. Растворитель удаляли выпариванием при пониженном давлении, получая

1-(4-фторфенилкарбамил)пиперазин (3 мл) в виде белого порошка, который растворяли в дихлорметане (3 мл), и прибавляли к смеси по очереди пиридин (0,25 мл), 4-трифторметилбензоилхлорид (0,146 мл) и каталитическое количество N,N-диметилпиперидина. После

перемешивания при температуре окружающей среды в течение 12 часов смесь промывали по очереди хлористоводородной

кислотой (0,5 н.), водным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным раствором соли, сушили над сульфатом магния и упаривали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на силикагеле (50 мл) при элюировании 0-3% метанола в дихлорметане, получая 1-(4-фторфенилкарбамил)-4-(4-трифторметилбензоил)-пиперазин (0,19 г).

ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, δ): 3,2-3,8 (8H, м), 7,08 (2H, т, J=9 Гц), 7,35-7,5 (4H, м), 7,5-7,65 (2H, м).

Масс-спектр (LD) (m/z): 434,1.

Пример 21

Следующее соединение получали, используя метилхлорформат в качестве реакционноспособного производного по карбоксигруппе, способом, аналогичным способу примера 20.

1-Метоксикарбонил-4-(4-фторфенилкарбамил)пиперазин

ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, δ): 3,3-3,5 (8H, м), 3,62 (3H, c), 7,07 (2H, т, J=9 Гц), 7,44 (2H, дд, J=5,9 Гц), 8,62 (1H, c).

Масс-спектр (APCI) (m/z): 282.

Пример 22

Смесь N-ацетилпиперидин-4-карбонной кислоты (514 мг), 1-гидроксibenzo-триазола (405 мг), гидрохлорида

1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиида (575 мг) и 4-фторанилина (284,2 мл) в дихлорметане (5 мл) перемешивали в течение 18 часов при температуре окружающей среды. Смесь разбавляли дихлорметаном и промывали водой, насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия, водой и насыщенным раствором соли. После сушки над сульфатом магния растворители удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель (40 мг), дихлорметан:метанол = 15:1). После растирания с диизопропиловым эфиром получали

1-ацетил-4-(4-фторфенил)карбамилпиперидин (532 мг).

ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, δ): 1,3-1,7 (2H, м), 1,8 (2H, м), 2,01 (3H, c), 2,5 (2H, м), 3,05 (1H, шир. т, J=10,6 Гц), 3,87 (1H, шир. д, J=14,1 Гц), 4,40 (1H, шир. д, J= 13,1 Гц), 7,12 (2H, т, J=8,9 Гц), 7,61 (2H, дд, J=5,1, 9,1 Гц), 9,96 (1H, c).

Масс-спектр (APCI) (m/z): 265.

Пример 23

К раствору

1-ацетилпиперазин-4-сульфонилхлорида (0,91 г) в хлороформе (10 мл) прибавляли 4-фторанилин (0,38 мл) и триэтиламин (0,56 мл) при температуре окружающей среды.

После перемешивания в течение 8 дней растворители удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель 100 мл, дихлорметан:метанол = 19:1). После промывания диизопропиловым эфиром получали

1-ацетил-4-(4-фторфенил)сульфамилпиперазин (716 мг).

ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1,97 (3H, c), 3,09 (4H, м), 3,37 (4H, м), 7,20 (4H, м), 10,00 (1H, c).

Масс-спектр (APCI) (m/z): 302.

Пример 24

К раствору

О-трет-бутил(1-ацетилпиперидин-4-ил)карбамата (0,97 г) и N,N-диметилформанида (10 мл)

RU 2 208 608 C2

RU 2 208 608 C2



прибавляли 60% гидрид натрия (0,18 г) при температуре окружающей среды. После перемешивания в течение 40 минут к реакционной смеси прибавляли 4-фторбензибромид (0,6 мл). После дополнительного перемешивания в течение 4 часов реакционную смесь выливали в смесь этилацетата (50 мл) и воды (10 мл). Органическую фазу отделяли и промывали водой и насыщенным раствором соли. После сушки над сульфатом магния растворители удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель 100 мл, толуол/этилацетат = от 1:1 до 1:2). После кристаллизации из диизопропилового эфира и н-гексана получали О-трет-бутил N-(4-фторбензил)-N-(1-ацетилпиперидин-4-ил) карбамат (922 мг).

ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, δ): 1,35 (9H, шир. с), 1,3-1,8 (4H, м), 1,95 (3H, с), 2,3-2,6 (1H, м), 2,97 (1H, м), 3,80 (1H, шир. д, J=15,2 Гц), 4,0 (1H, м), 4,32 (2H, с), 4,2-4,6 (1H, м), 7,0-7,4 (4H, м).

Масс-спектр (APCI) (m/z): 295.

Пример 25

К раствору О-трет-бутил N-(4-фторбензил)-N-(1-ацетилпиперидин-4-ил) карбамата (0,5 г) в дихлорметане (5 мл) прибавляли 4 н. хлористый водород в диоксане (5 мл). Реакционную смесь разбавляли диизопропиловым эфиром и собирали осадки фильтрованием. После сушки при пониженном давлении получали гидрохлорид 1-ацетил-4-(4-фторбензил)-аминопиперидина (409 мг).

ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>+D<sub>2</sub>O, δ): 1,54 (2H, м), 2,02 (3H, с), 2,0-2,3 (2H, м), 2,4-2,7 (1H, м), 3,04 (1H, шир. т, J=12,1 Гц), 3,29 (1H, м), 3,9 (1H, м), 4,17 (2H, с), 4,44 (1H, шир. д, J=13,6 Гц), 7,27 (2H, т, J=8,9 Гц), 7,66 (2H, шир. т, J=6,8 Гц).

Масс-спектр (APCI) (m/z): 251.

Пример 26

К раствору

N-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-4-фторбензамид а (529 мг) в N,N-диметилформамиде (5 мл) прибавляли гидрид натрия (0,1 г). После перемешивания в течение 45 минут к раствору прибавляли йодистый метил (623 мл). После перемешивания в течение 45 минут смесь разбавляли этилацетатом (100 мл) и водой (50 мл). Органическую фазу отделяли и промывали водой и насыщенным раствором соли. После сушки над сульфатом магния растворители удаляли при пониженном давлении. После растирания с диизопропиловым эфиром получали N-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-N-метил-4-фторбензамид (248 мг).

ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, δ): 1,65 (4H, м), 2,00 (3H, с), 2,78 (3H, с), 3,8 (1H, м), 4,4 (1H, м), 2,0-4,6 (3H, шир. м), 7,26 (2H, т, J=8,9 Гц), 7,46 (2H, д, J=5,6, 8,7 Гц).

Масс-спектр (APCI) (m/z): 301.

Пример 27

Суспензию 1-ацетилпиперидина (0,627 г), 2-хлор-4-фторцетовоной кислоты (0,844 г) и гидрокарбоната калия (0,735 г) в ацетонитриле (12 мл) перемешивали при температуре окружающей среды в течение 3 дней. После удаления твердого вещества фильтрованием фильтрат упаривали при пониженном давлении, получая остаток,

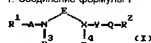
который хроматографировали на силикагеле (100 м) элюированием 0-5% метанола в дихлорметане. Требуемое соединение в свободной форме растворяли в этилацетате (2 мл) и прибавляли к данному раствору раствор хлористого водорода в этилацетате (4 н., 2 мл). Образовавшийся осадок собирали фильтрованием, промывали диизопропиловым эфиром и сушили в вакууме, получая гидрохлорид 1-ацетил-4-(4-фторфенилкарбонилметил)пиперидина (1,47 г).

ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, δ): 2,06 (3H, с), 2,95-3,8 (6H, м), 3,9-4,15 (1H, м), 4,2-4,45 (1H, м), 5,13 (2H, с), 7,48 (2H, т, J=9 Гц), 8,09 (2H, д, J=5,9 Гц).

Масс-спектр (APCI) (m/z): 265.

Формула изобретения:

1. Соединение формулы I



в которой R<sup>1</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> алканосил, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> алкоксикарбонил, бензил, бензил, замещенный галоген (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) алкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> алкилсульфонил, фенилсульфонил, фенилсульфонил, замещенный галогеном; или цикло (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) алкилкарбонил,

R<sup>2</sup> представляет собой фенил, фенилокси или фениламино, где каждый фенил может быть замещен галогеном, пирридил, или пирролидином;

A представляет собой одинарную связь;

E представляет собой этилен;

X представляет собой CH;

Y представляет собой -N(R<sup>5</sup>)- (где

R<sup>5</sup> представляет собой водород);

Q представляет собой -C(O)- или -SO<sub>2</sub>;

R<sup>3</sup> и R<sup>4</sup>, взятые вместе, образуют этилен, и его фармацевтически приемлемая соль.

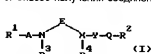
2. Соединение по п.1, где Q представляет собой -C(O)-.

3. Соединение по п.2, представляющее собой N-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-4-фторбензамид.

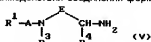
4. Соединение по любому из пп.1-3 или его фармацевтически приемлемая соль для производства лекарственного средства для лечения и/или предупреждения нарушений центральной нервной системы у млекопитающих.

5. Соединение по п.4 или его фармацевтически приемлемая соль, где нарушение центральной нервной системы выбрано из амнезии, шизофрении или слабоумия.

6. Способ получения соединения формулы I



где R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, A, E, Q, X и Y такие, как указано в п.1, или его соли путем взаимодействия соединения формулы V



или его соли с соединением формулы III HO-C<sub>6</sub>-R<sup>2</sup>, [III]

RU 2208608 C2

или его реакционноспособным производным по карбокси- или сульфогруппе, или его солью, где в вышеуказанных формулах Q<sub>a</sub> представляет собой -C(O)- или -SO<sub>2</sub>-; R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, А и Е такие, как указано в п.1.  
7. Фармацевтическая композиция для лечения и/или профилактики нарушений

центральной нервной системы, содержащая соединение по п.1 в качестве активного ингредиента в сочетании с фармацевтически приемлемым, в существенной степени нетоксичным носителем или эксципиентом.  
8. Фармацевтическая композиция по п.7, где нарушение центральной нервной системы выбрано из амнезии, шизофрении или слабоумия.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

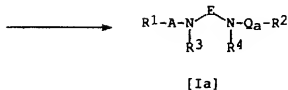
RU 2208608 C2

Способ 1



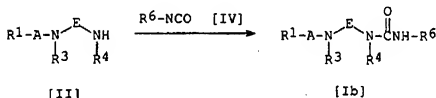
или его соль

или его реакционноспособное производное по карбокси- или сульфогруппе, или его соль



или его соль

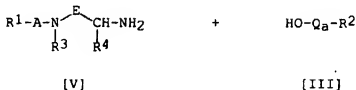
Способ 2



или его соль

или его соль

Способ 3

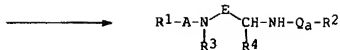


или его соль

или его реакционноспособное производное по карбокси- или сульфогруппе, или его соль

RU 2208608 C2

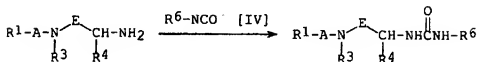
RU 2208608 C2



[Ic]

или его соль

Способ 4



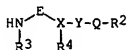
[V]

[Id]

или его соль

или его соль

Способ 5



[VI]

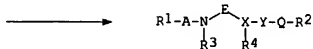
+



[VII]

или его соль

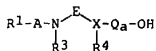
или его реакционноспособное  
производное по карбокси- или  
сульфогруппе, или его соль



[I]

или его соль

Способ 6



[VIII]

+



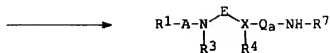
[IX]

или его реакционноспособное  
производное по карбокси- или  
сульфогруппе, или его соль

или его соль

RU 2208608 C2

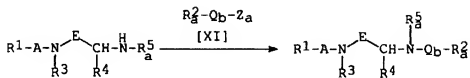
RU 2208608 C2



[Ie]

или его соль

### Способ 7



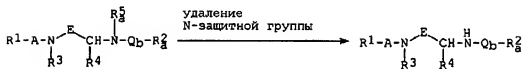
[X]

или его соль

[If]

или его соль

### Способ 8



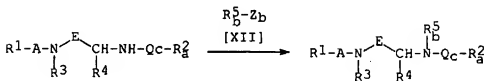
[If]

или его соль

[Ig]

или его соль

### Способ 9



[Ih]

или его соль

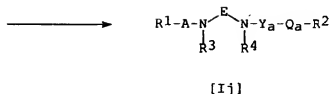
[Ii]

или его соль

Способ 10



или его соль



или его соль

где R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, A, E, Q, X и Y, каждый, являются такими, как определены выше,

Q<sub>a</sub> представляет  $\text{-}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C-}$  или  $\text{-SO}_2\text{-}$ ,

R<sup>6</sup> представляет арил, который может быть замещен подходящим(и) заместителем(ми), или пиридил,

R<sup>7</sup> представляет низший алкил, низший алкенил, низший алкинил, цикло(низший) алкил, арильную или гетероциклическую группу, каждая из которых может быть замещена подходящим(и) заместителем(ми),

R<sup>5</sup><sub>a</sub> представляет N-защитную группу,

R<sup>2</sup><sub>a</sub> представляет низший алкил, низший алкенил, низший алкинил, цикло(низший) алкил, арильную или гетероциклическую группу, каждая из которых может быть замещена подходящим(и) заместителем(ми),

Q<sub>b</sub> представляет  $\text{-CH}_2\text{-}$ ,  $\text{-}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C-}$  или  $\text{-SO}_2\text{-}$ ,

Z<sub>a</sub> является остатком кислоты,

Q<sub>c</sub> является  $\overset{\text{O}}{\parallel}\text{-C-}$ ,

R<sup>5</sup><sub>b</sub> представляет низший алкил,

Z<sub>b</sub> является остатком кислоты,

Z<sub>c</sub> является остатком кислоты, и

Y<sub>a</sub> представляет низший алкилен.

Таблица I

Тестируемое соединение (пример №)	Доза (мг/кг)	Эрекция пениса (число/час)
6	0,32	0,71 <sub>±</sub> 0,29
10	1,0	0,78 <sub>±</sub> 0,22
13	1,0	0,43 <sub>±</sub> 0,20
2	1	1,14
19	0,32	0,75

RU 2208608 C2

RU 2208608 C2